

BEST AVAILABLE COPY

Citation

(19) 日本国特許庁

公開特許公報

(2,000円)

特許願 (3)(特許法第38條ただし書)

昭和49年4月18日

特許庁長官 萩藤英雄 殿



1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸
誘導体の製造方法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2
2. 発明者 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張田耕三郎 (ほか7名)
3. 特許出願人 長野県松本市芳川区野瀬105番地
キッセイ薬品工業株式会社
代表者 神沢邦雄
4. 代理人 〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
弁理士 阿形 明
電話 (571) 9920番

5.添付書類の目録

- 明細書 1通
図面 1通
願書副本 1通
委任状 1通
出願審査請求書 1通

49-043675

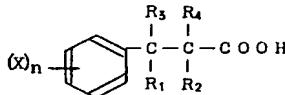


明細書

1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸
誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中のR₁とR₂はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、R₃とR₄はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよい)

(1)

(11)特開昭 51-1438

(43)公開日 昭51.(1976)1.8

(21)特願昭 49-43675

(22)出願日 昭49.(1974)4.18

審査請求 未請求 (全16頁)

府内整理番号 6855 44
7390 44 7169 44
6532 44
7043 44

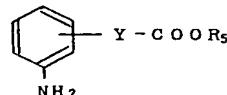
(52)日本分類

- 16 C64
16 D1
16 D42
16 E38
16 E41

(51) Int.Cl²

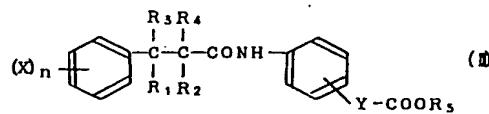
- C07C103/78
C07C103/84
C07D317/60II
A61K 31/195
A61K 31/22
A61K 31/36
C07D30P/12

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中のR₅は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

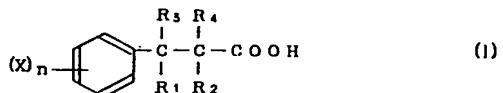
で表わされる芳香族アミノカルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



(2)

(式中の $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y$ および n は前記と同じ意味をもつ)
で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはそのエステルまたはその塩の製造方法。

(2) 一般式



(式中の R_1 と R_2 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、 R_3 と R_4 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 X はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、 n は零または 1 ~ 3 の整数であり、 X が 2 個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよい)

(3)

(式中の R_1, R_2, R_3, R_4, X, Y および n は前記と同じ意味をもつ)
で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、薬理作用を有する新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

これまで抗原抗体反応により惹起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジンジクムクロモグリケートが知られているが、このものの経口投与では全く薬効が期待できないため、その利用分野に制限があつた。したがつて経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬品の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明により得られる新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体は経口投与によりアレルギー性疾患を治療しうる有用な化合物である。

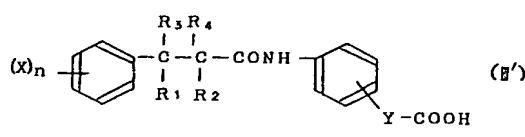
本発明の目的化合物は、一般式

(5)

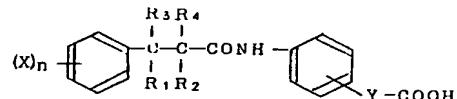
特開昭51-1438(2)
で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中の R'_5 は炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、 Y は直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)
で表わされる芳香族アミノカルボン酸のエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルボキシル基の保護基を脱離させ所望に応じてその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



(4)



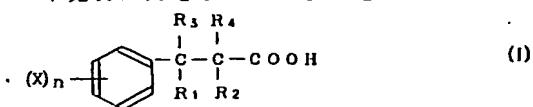
(式中の R_1 と R_2 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、 R_3 と R_4 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 X はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、 n は零または 1 ~ 3 の整数であり、 X が 2 個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよく、 Y は直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたは塩であり、これらはいずれも文献

(6)

未載の新規化合物である。

本発明に従えば、これらの化合物は、一般式



(式中の $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{X}$ および n は前記と同じ意味をもつ)

で表わされるケイ皮酸または¹ヒドロケイ皮酸あるいはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中の R_5 は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選べれるカルボキシル基の保護基であり、 Y は前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸誘導体と反応させ、必要に応じ常法に従つてカルボキシル基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じ生成物を塩に変えることにより製造される。

(7)

は 3,5-ジヒドキシヒドロケイ皮酸、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジメトキシヒドロケイ皮酸、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジエトキヒドロケイ皮酸、2,3-または2,4-または3,4-ジブロボキシヒドロケイ皮酸、2-ヒドロキシ-3-メトキシヒドロケイ皮酸、3-ヒドロキシ-4-メトキシヒドロケイ皮酸、4-ヒドロキシ-3-メトキシヒドロケイ皮酸、2-エトキシ-3-メトキシヒドロケイ皮酸、3-エトキシ-4-メトキシヒドロケイ皮酸、4-エトキシ-3-メトキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-2-ブロボキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-ブロボキシヒドロケイ皮酸、4-メトキシ-3-ブロボキシヒドロケイ皮酸、3,4-メチレンジオキシヒドロケイ皮酸、2,4-または2,6-または3,4-ジクロルヒドロケイ皮酸、2,3,4-または2,4-

(9)

特開昭51-1438 (3)
前記一般式(I)の芳香族カルボン酸は公知の化合物であり、文献記載の方法に従つて容易に製造することができる。この芳香族カルボン酸のうち不飽和結合を有するものについてはシス体、トランス体の2種の異性体が存在するが本発明においてはそのいずれを用いてもよい。

この一般式(I)の芳香族カルボン酸としては、2-,3-または4-メチルヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-エチルヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-ブロビルヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-ヒドロキシヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-メトキシヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-エトキシヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-クロルヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-ブロムヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-フルオルヒドロケイ皮酸、2,4-または2,5-または3,4-ジメチルヒドロケイ皮酸、2,4-ジエチルヒドロケイ皮酸、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-また

(8)

-トリメトキシヒドロケイ皮酸、2-ブロム-4-ヒドロキシ-5-メトキシヒドロケイ皮酸、4-イソプロビルヒドロケイ皮酸、3-または4-イソプロボキシケイ皮酸、3-または4-イソブロキシヒドロケイ皮酸、3-または4-二級ブロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-イソブロボキシヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-アリロキシヒドロケイ皮酸、2-,3-または4-メタロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-アリロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-メタロキシヒドロケイ皮酸、3,4-メチレンジオキシヒドロケイ皮酸などおよび上記ヒドロケイ皮酸と同様の置換基を有する、 α または β -アルキル置換ヒドロケイ皮酸などの芳香族飽和カルボン酸や、2-,3-または4-メチルケイ皮酸、2-,3-または4-エチルケイ皮酸、2-,3-または4-ブロビルケイ皮酸、2-,3-または4-ヒドロキシケイ皮酸、2-,3-または4-メトキシケイ皮酸、2-,3-または4-エトキシケイ皮酸、2-,3-または4-ブロボキシケ

(10)

イ皮酸、2 - , 3 - または4 - プトキシケイ皮酸、2 - , 3 - または4 - フルオルケイ皮酸、2 - , 3 - または4 - クロルケイ皮酸、2 - , 3 - または4 - ブロムケイ皮酸、2 , 4 - または2 , 5 - または3 , 4 - ジメチルケイ皮酸、2 , 4 - または2 , 4 - または2 , 5 - または2 , 6 - または3 , 4 - または3 , 5 - ジヒドロキシケイ皮酸、2 , 3 - または2 , 4 - または2 , 6 - または3 , 4 - または3 , 5 - ジメトキシケイ皮酸、2 , 3 - または2 , 4 - または2 , 5 - または2 , 6 - または3 , 4 - または3 , 5 - ジエトキシケイ皮酸、2 , 3 - または2 , 4 - または3 , 4 - ジブロボキシケイ皮酸、2 - ヒドロキシ-3 - メトキシケイ皮酸、3 - ヒドロキシ-4 - メトキシケイ皮酸、4 - ヒドロキシ-3 - メトキシケイ皮酸、2 - エトキシ-3 - メトキシケイ皮酸、3 - エトキシ-4 - メトキシケイ皮酸、4 - エトキシ-3 - メトキシケイ皮酸、3 - メトキシ-2 - ブロボキシケイ

(11)

ルカルボン酸およびそれらのエステルは公知化合物であり文献記載の方法により製造することができる。

これらのアミノフェニルアルキルカルボン酸、アミノフェノキシアルキルカルボン酸としては2 - , 3 - または4 - アミノフェニル酢酸、2 - , 3 - または4 - アミノフェニルプロピオン酸、 α -(4 - アミノフェニル)プロピオン酸、 α -, β -または γ -(4 - アミノフェニル)n - 酪酸、 ω -(4 - アミノフェニル)n - 吉草酸、 ω -(4 - アミノフェニル)n - カプロン酸^{3年間特許出願中}、2 - , 3 - または4 - アミノフェノキシ酢酸、 α -(4 - アミノフェノキシ)プロピオニ酸、 α -(4 - アミノフェノキシ)-n - 酪酸などをあげることができる。またエステルの例としては、上記のカルボン酸のアルキルエステル、ハロアルキルエステル、ベンジルエステル、テトラヒドロピラニルエステルをあげることができる。

本発明による新規芳香族アミドカルボン酸誘導体は一般式(I)の芳香族カルボン酸と一般式(II)の芳香族アミノカルボン酸またはそのエステル

(13)

皮酸、3 - メトキシ-4 - ブロボキシケイ皮酸、3 , 4 - メチレンジオキシケイ皮酸、2 , 4 - または2 , 6 - または3 , 4 - ジクロルケイ皮酸、2 , 3 , 4 - または2 , 4 , 5 - または3 , 4 , 5 - トリメトキシケイ皮酸、2 - ブロム-4 - ヒドロキシ-5 - メトキシケイ皮酸、4 - イソブロビルヒドロケイ皮酸、3 - または4 - イソブロボキシケイ皮酸、3 - または4 - 第二ブトキシケイ皮酸、3 - メトキシ-4 - イソブロボキシケイ皮酸、2 - , 3 - または4 - アリロキシケイ皮酸、2 - , 3 - または4 - メタロキシケイ皮酸、3 - メトキシ-4 - アリロキシケイ皮酸、3 - メトキシ-4 - メタロキシケイ皮酸^{2-3-8年特許出願中}、^{4-アセトキシケイ皮酸、3,4-トリメチレンケイ皮酸}など、および上記ケイ皮酸と同様の置換基を有する、 α または β アルキル置換ケイ皮酸などの芳香族不飽和カルボン酸をあげることができる。

一般式(II)で表わされるアミノフェニルアルキルカルボン酸、またはアミノフェノキシアルキ

(12)

とを無溶媒中または不活性溶媒中適当な縮合剤を用いて反応させることにより得ることができます。

この場合不活性溶媒としてはジオキサン、クロロホルム、メチレンクロリド、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフランなどが適当である。

縮合剤としてはポリリン酸、ポリリン酸エステル、五酸化リン、オキシ塩化リン、リンハロゲン化物を用いることができる。

本製造方法を好適に実施するには、化合物(I)を5~100倍量のジオキサンと0~20倍モルのビリシンの混合液に溶解しこれに0.4~10倍モルのオキシ塩化リンを加え数時間加熱する。反応生成物を減圧下に濃縮し、必要ならば水酸化ナトリウム水溶液を加え加温し加水分解後、水中に注ぎ次いで塩酸で弱酸性とする。析出した結晶を口取し適当な有機溶媒から再結晶し目的物を得る。

化合物(I)において、ベンゼン核上に水酸基を

(14)

もつ芳香族カルボン酸の場合は水酸基をアセチル基などによつて保護し、化合物(I)と反応させた方がよい。保護基は常法によつて除去することができる。

さらに本発明による芳香族アミド誘導体は化合物(I)の反応性官能的誘導体と化合物(I)とを反応させることにより得ることができる。

化合物(I)の芳香族カルボン酸の反応性官能的誘導体としては酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酸無水物、エステルなどのカルボン酸誘導体をあげることができる。これらの反応性官能的誘導体は常法に従つて一般式(I)の芳香族カルボン酸から容易に誘導することができる。たとえば酸クロリドは無溶媒もしくはベンゼン中で芳香族カルボン酸と塩化チオニルとを数時間遅流することにより容易に得ることができる。

混合酸無水物はたとえばクロルギ酸エステルあるいはスルホン酸ハライドとの反応により得ることができる。この反応性官能的誘導体は一度反応系から単離してもよくあるいは単離せず

(15)

本発明方法を好適に実施するには一般式(I)の化合物を基準として5~20倍量のクロロホルムと2~100倍モルのビリジンの混液に化合物(I)を溶解し、これに化合物(I)の反応性官能的誘導体のクロロホルム溶液を冷却下かきませながら滴加したのち数時間加熱反応させる。

反応生成物は減圧下で濃縮し残留物を必要なら水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し次いで、塩酸で弱酸性とする。析出結晶を口取り適当な有機溶媒から再結晶し目的物を得る。

また、一般式(I)の芳香族カルボン酸と反応させる一般式(I)の化合物としてエステルを用いた場合には、縮合反応後、必要に応じカルボキシル基の保護基を、常法に従つて脱離することができる。たとえば、これが炭化水素基、置換炭化水素基の場合は、穏やかな条件下で加水分解することにより、またこれがベンジル基のようなアラカル基やテトラヒドロピラニル基のよう~~ケを環状~~テル基の場合は還元することにより脱離させ、遊離のカルボキシル基とすること

(17)

特開昭51-1438(5)
連続的に一般式(I)のアミノフェニルアルキルカルボン酸またはアミノフェノキシアルキルカルボン酸およびそのエステルとを反応させてもよい。

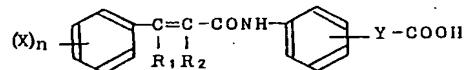
たとえば、反応性官能的誘導体として酸ハロゲン化物を用いるときは不活性溶媒中、塩基性物質の存在下で両者を反応させる。この場合、塩基性物質としては、トリエチルアミン、ビリジン、2-,3-または4-メチルビリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機第三塩基や、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基が用いられる。また不活性溶媒としてはクロロホルム、メチレンクロリド、アセトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水およびこれらの混合溶媒などが適当である。

前記の塩基性物質を用いる代りに、一般式(I)の化合物を過剰量すなわち一般式(I)の化合物に対し2倍モル以上用いて反応させてもよい。

(16)

ができる。

本発明の目的化合物において、一般式(I)中のR₃, R₄が水素原子であり、Xが不飽和結合をもつ置換基でない場合には、先ず対応する出発原料を用いて一般式



(式中のR₁, R₂, X, Yおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされるケイ皮酸アミド誘導体を製造し、次いでこれを還元することによつて得ることもできる。

得られた化合物(I)のカルボキシル基は常法に従い塩とすることができます。たとえば化合物(I)のアルコール溶液にこれと当量の水酸化ナトリウムの水溶液を加え適当な時間加温することにより容易にナトリウム塩とすることができます。同じようにしてカリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩などの無機塩やモルホリン塩、

(18)

ビペラジン塩、トリエタノールアミン塩などの有機塩に導くことができる。

本発明によつて得られる芳香族アミド誘導体は抗原抗体反応によつて惹起される効果に対して特別の作用を有している。

すなわち、アレルギーに起因する疾患の治療薬として広く使用することができる。

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。

なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。

実施例 1

3-アミノフェニル酢酸 1.8 g をビリジン 20 ml、ジオキサン 30 ml に溶解する。これに α -メチル-4-クロルケイ皮酸クロリド 2.1 g のクロロホルム溶液をかきませながら冷却下に滴下する。混合物を 2 時間加熱還流し反応生成物を減圧下に濃縮する。残留物を水中に注ぎ塩酸を加えて弱酸とし析出結晶を回収する。アルコール-水より再結晶すると 3-(α -メチル-

(19)

IC浴かしこれと当量の水酸化ナトリウムを加え、30 分間加温し、減圧下で濃縮後エーテルを加え析出する結晶を回収し 3-(α -メチル-4'-クロル-シンナモイルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩を得る。

実施例 2.

2-アミノフェニル酢酸 1.8 g をビリジン 10 ml、クロロホルム 30 ml の混合液に溶解する。これに 4-メチルヒドロケイ皮酸クロリド 1.9 g のクロロホルム溶液を冷却下に滴下する。混合物を 2 時間還流し反応生成物を減圧下に濃縮する。残留物を水中に注ぎ、塩酸を加え弱酸性とし析出結晶を回収する。アルコール-水より再結晶すると 2-(4'-メチルヒドロシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 1.4 g を得る。融点 170~172°C。このものの他の特性は次のとおりである。

元素分析値

特開昭51-1438(6)
4'-クロルシンナモイルアミノ)フェニル酢酸
1.3 g が得られる。融点 154.5~156°C。
このものの他の特性は以下のとおりである。

元素分析値

$C_{18}H_{16}O_3NCl$ として	C	H	N
計算値	65.55	4.89	4.25
実測値	65.83	4.84	4.11

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{CO} 1700, 1650 \text{ cm}^{-1}$$

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, 90MHz)

δ 2.09	(α -3H, $J = 15 \text{ Hz}$ メチル基水素)
3.56	(s, 2H, メチレン基水素)
6.89~7.72	(m, 9H, オレフイン・芳香環水素)
9.9	(s, 1H, カルボン酸水素)
3 - (α -メチル-4'-クロル-シンナモイルアミノ)フェニル酢酸 3.30 g	をアルコール

(20)

$C_{18}H_{19}O_3N$ として	C	H	N
計算値	72.70	6.44	4.71
実測値	72.54	6.39	4.48

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{CO} 1695, 1650 \text{ cm}^{-1}$$

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, 90MHz)

δ 2.27	(s, 3H, メチル基水素)
2.50~3.0	(m, 4H, 芳香環の間のメチレン基水素)
3.53	(s, 2H, メチレン基水素)
7.0~7.45	(m, 8H, 芳香環水素)
9.3	(s, 1H, カルボン酸水素)
2 - (4'-メチルヒドロシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 2.97 g	をアルコールに溶かし当量の水酸化ナトリウムを加え 30 分間加温する。減圧下で濃縮し、エーテルを加え析出する結晶を回収し、2-(4'-メチルヒドロシンナモイルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩を得る。

(22)

(21)

実施例 3.

4-アミノフェニル酢酸 1.8 g をジオキサン 30 ml、ビリジン 50 ml に溶解する。4-アセトキシケイ皮酸クロリド 2.2 g のクロロホルム溶液を冷却下かきまぜながら滴下する。混合物を2時間還流し、次いで反応液を濃縮し、残留物を10%水酸化ナトリウム水溶液 30 ml 中で 80°C 30 分間加温する。反応液を塩酸で弱酸性とする。析出結晶をロ取し、アルコール-水で再結晶すると 4-(4'-ヒドロキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 1.6 g が得られる。融点 243.5 ~ 247°C。このものの他の特性は以下のとおりである。

元素分析値	C ₁₇ H ₁₅ O ₄ N	として	C	H	N
計算値	68.67	5.08	4.71		
実測値	68.76	5.12	4.42		

赤外線吸収スペクトル (KBr)

ν_{CO} 1690, 1655 cm⁻¹

(23)

アルコール-水より再結晶し 4-(3',4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 1.7 g を得る。融点 212 ~ 216°C。このものの他の特性は以下のとおりである。

元素分析値

C _n H _m O ₄ N	として	C	H	N
計算値	63.86	5.36	3.92	
実測値	63.57	5.41	3.67	

赤外線吸収スペクトル (KBr)

ν_{CO} 1730, 1650 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, 90 MHz)

δ 3.70 ~ 3.74	(s, s, 6H, メトキシ基水素)
4.70	(s, 2H, メチレン基水素)
6.90 ~ 8.20	(m, 9H, オレフィン, 芳香環水素)
9.2	(s, 1H, カルボン酸水素)

4-(3',4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 3.57 g をアルコールに溶かし

(25)

特開昭51-1438(7)
核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, 90 MHz)

δ 3.52 (s, 2H, メチレン基水素)

6.50 ~ 7.70 (m, 10H, オレフィン,

芳香環水素)

1.00 (s, 1H, カルボン酸水素)

4-(4'-ヒドロキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 2.98 g をアルコールに溶かしこれと当量の水酸化ナトリウムを加え 30 分間加温する。減圧下で濃縮しエーテルを加え析出する結晶をロ取る。4-(4'-ヒドロキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩が得られる。

実施例 4.

4-アミノフェノキシ酢酸 1.0 g をビリジン 100 ml に溶解する。これに 3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド 1.4 g のジオキサン溶液を冷却下に滴下する。混合物を2時間加熱還流し、次いで反応生成物を減圧下に濃縮する。残渣を少量のエタノールに溶かし、氷水中に注ぎ塩酸を加えて酸性とする。析出する結晶をロ取し、

(24)

これと当量の水酸化ナトリウムを加え 30 分間加温する。減圧下で濃縮し、エーテルを加え析出する結晶をロ取る 4-(3',4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸のナトリウム塩を得る。

実施例 5.

3-メトキシ-4-ブロボキシケイ皮酸 1.18 g と 4-アミノフェニル酢酸メチル 0.91 g をジオキサン 50 ml とビリジン 1 ml との混液に溶解する。これにオキシ塩化リン 0.85 g を加え、混合物を2時間加熱還流する。反応生成物を減圧下に濃縮し、残留物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え水浴上で 1 時間加温する。反応生成物に塩酸を加えて弱酸性とし析出する結晶をロ取し、エタノール-水より再結晶し、さらにベンゼンより再結晶すると 4-(3'-メトキシ-4'-ブロボキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 0.25 g を得る。融点 183 ~ 5°C。このものの他の特性は以下のとおりである。

(26)

元素分析値

$C_{21}H_{23}O_5N$ として	C	H	N
計算値	6.828	6.28	3.79
実測値	6.827	6.22	3.54

赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{CO} 1690, 1655 cm^{-1} 核磁気共鳴スペクトル(d_6 -DMSO, 90MHz)

δ 0.97	(t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$, プロポキシ基のメチル水素)
1.5~1.96	(m, 2H, プロポキシ基のメチレン水素)
3.96	(t, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$ プロポキシ基のメチレン水素)
3.52	(s, 2H, ベンジル位のメチレン水素)
3.83	(s, 3H, メトキシ水素)
6.55~7.75	(m, 9H, オレフィン水素, 芳香環水素)
1.002	(s, 1H, カルボン酸水素)

(27)

に示す。

元素分析値

$C_{19}H_{19}O_4N$ として	C	H	N
計算値	70.14	5.89	4.31
実測値	70.05	5.87	4.01

赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{CO} 1705, 1660 cm^{-1} 核磁気共鳴スペクトル(d_6 -アセトン, 90MHz)

δ 2.55~3.1	(m, 4H, メチレン水素)
3.81	(s, 3H, メトキシ水素)
6.75~7.9	(m, 10H, オレフィン水素, 芳香環水素)
(6.86, 7.60 ($\delta, J=16\text{ Hz}$ オレフィン水素))	
9.03	(s, 1H, カルボン酸水素)
2-(3'-メトキシシンナモイルアミノ)フェニルプロピオン酸 1.62 g	をアルコールに溶かし、これと当量の水酸化ナトリウムを加え30分間加温し、減圧下で濃縮し、残留物に少量のエタノールを加え溶解し、エーテルを加える。

(29)

特開昭51-1438(8)
 4-(3'-メトキシ-4'-プロポキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 1.84 g をアルコールに溶かし、これと当量の水酸化ナトリウムを加え30分間加温する。冷却後エーテルを加え析出する結晶をロ取し4-(3'-メトキシ-4'-プロポキシシンナモイルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩を得る。

実施例6

2-アミノフェニルプロピオン酸ナトリウム 1.4g を水 80 ml とジオキサン 100 ml との混液に溶解する。氷冷下かきませながら、これに 3-メトキシケイ皮酸クロリド 0.98 g のジオキサン溶液と 1% 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml とを同時に滴下する。滴下終了後混合物を室温で2時間かきませ、反応生成物を減圧下に濃縮する。残留物に水を加え塩酸で弱酸性とし、析出する結晶をロ取し、エタノール-水より再結晶し、2-(3'-メトキシシンナモイルアミノ)フェニルプロピオン酸 1.0 g を得る。融点 173~174°C。このものの他の特性を以下

(28)

析出する結晶をロ取し、2-(3'-メトキシシンナモイルアミノ)フェニルプロピオン酸のナトリウム塩を得る。

実施例7

4-アセトキシケイ皮酸 1.03 g と 4-アミノフェノキシ酢酸エチル 1.07 g をジオキサン 50 ml とビリジン 0.9 ml との混液に溶解する。これにオキシ塩化リン 0.85 g を加え、混合物を3時間加热還流する。

反応生成物を減圧下に濃縮し残留物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え水浴上で1時間加温する。反応生成物に塩酸を加えて弱酸性とし析出する結晶をロ取し、エタノール-水より再結晶すると 4-(4'-ヒドロキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 0.65 g を得る。融点 267~269°C。このものの他の特性を以下に示す。

元素分析値

$C_{17}H_{15}O_5N$ として	C	H	N
計算値	65.17	4.82	4.47
実測値	65.04	4.76	4.30

(30)

赤外線吸収スペクトル (KBr)

 $\nu_{\text{CO}} 1735, 1660 \text{ cm}^{-1}$ 核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, 90MHz) δ 4.63 (s, 2H, メチレン水素)6.45~7.72 (m, 10H, オレフイン水素・芳香
環水素)

9.90 (s, 1H, カルボン酸水素)

4-(4'-ヒドロキシシンナモイルアミノ)

フェノキシン酢酸 15.6g をアルコールに溶かし、
これと当量の氷酸化ナトリウムを加え 30 分間
加温する。冷却後エーテルを加え析出する結晶
を回収し 4-(4'-ヒドロキシシンナモイルア
ミノ)・フェノキシン酢酸のナトリウム塩を得る。

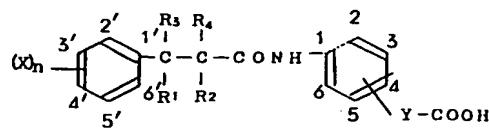
実施例 8

前記各実施例と同じような方法により、対応
する出発原料から次の化合物を製造するこ
とができた。

(31)

No.	n	X	R ₁	R ₂	R ₃ , R ₄	Y	ν_{CO} (cm ⁻¹)	融点 (℃)	再結晶溶媒
1	2	3',4'-ジメトキシ	H	H	結合	-CH ₂ -	2	178-182	含水アルコール
2	2	"	"	"	"	"	3	172-176	"
3	2	"	"	"	"	"	4	184-190	"
4	2	"	"	"	H, H	"	2	140-144	ベンゼン
5	3	2',4',5'-トリメトキシ	"	"	"	"	4	192-194	アルコール
6	1	4'-メチル	"	"	"	"	2	194-195	含水アルコール
7	1	4'-イソブチル	"	"	"	"	2	172-174	"
8	1	4'-クロル	"	"	"	"	2	208-213	"
9	1	3'-メトキシ	"	"	"	"	3	162-164	"
10	2	3'-メトキシ-4'-イソブチル	"	"	"	"	2	194-197	"
11	0	"	"	"	"	"	3	191-194	"

(33)



(32)

12	2	3'-4'-ジメトキシ	H	結合	-OH(CH ₂) ₃ -	2	150-152	ベンゼン
13	2	"	"	"	"	3	169-171	酢酸エチル
14	2	"	"	"	"	4	169-173	含水アルコール
15	2	"	"	H, H	"	4	122-125	"
16	1	4'-メチル	"	結合	"	4	208-211	"
17	1	2'-メチル	"	"	-CH ₂ -	4	127-132	"
18	1	3'-クロル	"	"	"	4	152-155	"
19	2	3'-4'-ジメトキシ	"	"	"	2	168-170	"
20	2	3',4'-ジメトキシ	"	"	"	3	160-165	"
21	2	"	"	H, H	"	2	117-120	"
22	2	"	CH ₃	結合	"	2	165-167	"
23	1	4'-メチル	H	H, H	"	4	188-189	"

(34)

24	1	4'-クロル	H	結合	-O-CH ₂ -	4	215-217	含水アルコール
25	1	4'-メトキシ	CH ₃	結合	"	4	177-179	"
26	2	3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	"	2	96-99	"
27	0	2,3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	"	4	185-190	"
28	1	4'-メチル	H	結合	-O-OH(CH ₃)-	4	200-204	"
29	2	3',4'-メトキシ	CH ₃	結合	-CH ₂ -	2	161-164	酢酸エチル
30	1	4'-メチル	H	結合	-O-CH ₂ -	4	213-219	含水アルコール
31	1	4'-イソブロボル	H	結合	"	2	148-152	"
32	1	4'-クロル	H	結合	"	4	220-223	"
33	1	"	H	結合	"	2	182-187	"
34	2	3',4'-メトキシ	CH ₃	結合	"	4	165-168	"
35	1	4'-クロル	H	結合	-O-OH(CH ₃)-	2	160-164	"

(35)

36	2	3',4'-ジメトキシ	H	結合	-O-CH(CH ₃)-	3	198-203	含水アルコール
37	2	3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	-O-CH ₂ -	4	191-193	クロロホルム
38	2	3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	CH ₃	"	4	167-170 含水アルコール
39	1	4'-ジメトキシ	H	結合	H	"	4	224-226 "
40	2	3',4'-トリメチル	H	結合	"	"	4	190-195 "
41	2	3',4'-ジメトキシ	H	結合	"	"	4	183-190 "
42	1	4'-メチル	H	結合	"	"	4	173-176 "
43	2	2',4'-ジメトキシ	H	結合	"	"	4	218-221 "
44	1	4'-メチル	H	結合	"	"	2	194-1975 "
45	1	2'-ブロボル	H	結合	"	"	3	205-213 "
46	2	3'-メトキシ-4'-ヒドロキ	H	結合	"	"	4	165-168 "
47	3	2',4'-トリメトキシ	H	結合	"	"	4	242-244 アルコール

(36)

48	2	3'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	-CH ₂ -	4	168-170 クロロホルム
49	1	4'-メトキシ	CH ₃	結合	"	4	177-179 含水アルコール
50	1	4'-メチル	CH ₃	結合	"	4	178-181 "
51	2	3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	H	結合	-(CH ₂) ₂ -	2	183-186 "
52	1	3'-クロル	H	結合	"	3	130-131 "
53	1	4'-メトキシ	CH ₃	結合	"	3	161-162 "
54	1	4'-クロル	CH ₃	結合	"	4	173-175 "
55	1	4'-ブロボル	CH ₃	結合	"	4	140-142 "
56	2	3',4'-メトキシ-4'-ブロボ キシ	CH ₃	結合	-(CH ₂) ₃ -	4	132-133 "
57	1	4'-クロル	CH ₃	結合	-(CH ₂) ₂ -	4	272-273 "
58	23	2',4',5'-トリメトキシ	CH ₃	結合	"	4	175-176 "
59	1	4'-メトキシ	H	結合	-(CH ₂) ₂ -	2	223-2245 "

(37)

60	3	2',4',5'-トリメトキシ	H	結合	-(CH ₂) ₅ -	4	138-140 含水アルコール
61	1	4'-クロル	CH ₃	結合	-CH ₂ -	3	154-155 "
62	1	4'-メタリソブロボ キシ	H	結合	-O-CH ₂ -	4	197-199 "
63	1	4'-ブロボル	H	結合	"	4	213-216 "
64	2	3'-メトキシ-4'-メトキ	H	結合	"	4	197-201 "
65	2	3'-メトキシ-4'-メトキ	H	結合	"	4	157-160 "
66	2	4'-セトキシ-3'-メトキ	CH ₃	結合	"	3	445-454 "
67	2	4'-セトキシ-3'-メトキ	CH ₃	結合	"	3	105-106 "
68	1	4'-メトキシ	CH ₃	結合	-OH(CH ₃)-	3	152-155 "
69	1	4'-メチル	H	結合	-O-(CH ₂) ₅ -	4	173-176 "
70	2	3',4'-メトキシ	H	結合	-O-(CH ₂) ₃ -	4	185-190 "

(38)

昭和49年9月18日

6. 前記以外の発明者

長野県岡谷市渋10番地の4

味沢幸義

長野県松本市笛部南原1128番地の1

飯塚欣二

長野県松本市寿台2丁目9番2号

戸田道雄

長野県松本市大字島立1,712番地

木下幸彦

長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地

上条哲聖

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高2,604番地

小林通洋

長野県松本市大字寿白瀬瀬681番地83

佐藤憲一

特許庁長官 斎藤英雄 殿

特許庁審査官

1. 事件の表示 昭和49年特願第43675号

2. 発明の名称

新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

3. 補正をする者 特許出願人

長野県松本市芳川区野溝105番地

キツセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

4. 代理人

東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル

(7182) 井理士 阿形明

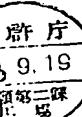
電話東京(03)571-9920番(代表)



5. 補正命令の日付 昭和49年8月10日

(発送日: 昭和49年8月27日)

6. 補正の対象 明細書の発明の名称の欄、特許請求の範囲の欄および発明の詳細な説明の欄

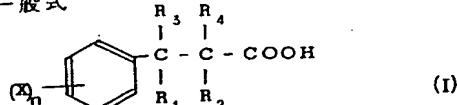


明細書

1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中のR₁とR₂はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、R₃とR₄はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよい)

7. 補正の内容 明細書の済書(内容に変更なし)

下記のページについてボールペン書き部分を別紙のとおり訂正します。

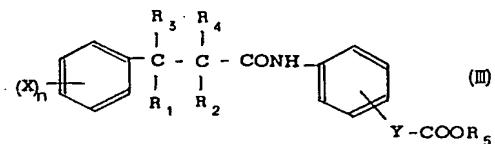
- (i) 第1ページ~第4ページ
- (ii) 第6ページ~第7ページ
- (iii) 第10ページ
- (iv) 第12ページ
- (v) 第18ページ
- (vi) 第32ページ
- (vii) 第36ページ~第38ページ

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



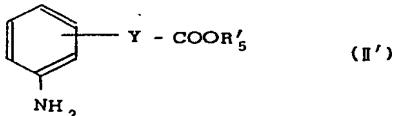
(式中の R₅は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



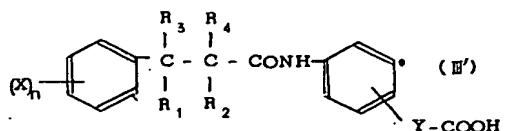
(2)

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中の R'₅は炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸のエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルボキシル基の保護基を脱離させ所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式

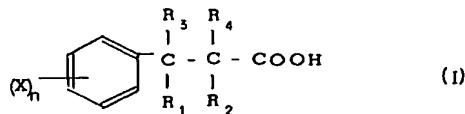


(4)

特開昭51-1438 (12)
(式中の R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y および n
は前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはそのエステルまたはその塩の製造方法。

(2) 一般式



(式中の R₁と R₂はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、R₃と R₄はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよい)

(3)

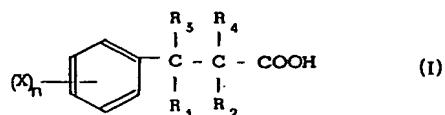


(式中の R₁と R₂はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、R₃と R₄はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよく、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたは塩であり、これらはいずれも文献

未載の新規化合物である。

本発明に従えば、これらの化合物は、一般式



(式中の R_1, R_2, R_3, R_4, X および n は前記と同じ意味をもつ)

で表わされるケイ皮酸またはヒドロケイ皮酸あるいはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中の R は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、 Y は前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸誘導体と反応させ、必要に応じ常法に従つてカルボキシル基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じ生成物を塩に変えることにより製造される。

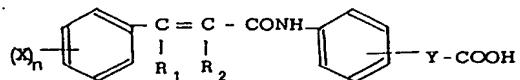
(7)

皮酸、3-メトキシ-4-プロポキシケイ皮酸、3,4-メチレンジオキシケイ皮酸、2,4-または2,6-または3,4-ジクロルケイ皮酸、2,3,4-または2,4,5-または3,4,5-トリメトキシケイ皮酸、2-ブロム-4-ヒドロキシ-5-メトキシケイ皮酸、4-イソプロピルヒドロケイ皮酸、3-または4-イソプロポキシケイ皮酸、3-または4-イソブロキシケイ皮酸、3-または4-第二ブロキシケイ皮酸、3-メトキシ-4-イソプロポキシケイ皮酸、2-または3-または4-アリロキシケイ皮酸、2-または3-または4-メタリロキシケイ皮酸、3-メトキシ-4-アリロキシケイ皮酸、3-メトキシ-4-メタリロキシヒドロケイ皮酸、2-または3-または4-アセトキシヒドロケイ皮酸、3,4-トリメチレンヒドロケイ皮酸などおよび上記ヒドロケイ皮酸と同様の置換基を有する、 α または β -アルキル置換ヒドロケイ皮酸などの芳香族飽和カルボン酸や、2-、3-または4-メチルケイ皮酸、2-、3-または4-エチルケイ皮酸、2-、3-または4-ブロビルケイ皮酸、2-、3-または4-ヒドロキシケイ皮酸、2-、3-または4-メトキシケイ皮酸、2-、3-または4-エトキシケイ皮酸、2-、3-または4-ブロボキシケ

トリメトキシヒドロケイ皮酸、2-ブロム-4-ヒドロキシ-5-メトキシヒドロケイ皮酸、3-または4-イソブロキシヒドロケイ皮酸、3-または4-イソブロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-イソブロキシヒドロケイ皮酸、2-、3-または4-アリロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-アリロキシヒドロケイ皮酸、3-メトキシ-4-メタリロキシヒドロケイ皮酸、2-、3-または4-アセトキシヒドロケイ皮酸、3,4-トリメチレンヒドロケイ皮酸などおよび上記ヒドロケイ皮酸と同様の置換基を有する、 α または β -アルキル置換ヒドロケイ皮酸などの芳香族飽和カルボン酸や、2-、3-または4-メチルケイ皮酸、2-、3-または4-エチルケイ皮酸、2-、3-または4-ブロビルケイ皮酸、2-、3-または4-ヒドロキシケイ皮酸、2-、3-または4-メトキシケイ皮酸、2-、3-または4-エトキシケイ皮酸、2-、3-または4-ブロボキシケ

ができる。

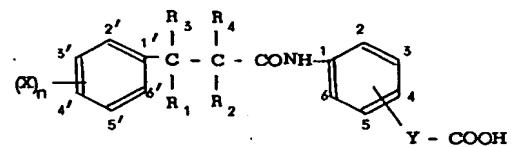
本発明の目的化合物において、一般式(IV)中の R_3, R_4 が水素原子であり、 X が不飽和結合をもつ置換基でない場合には、先ず対応する出発原料を用いて一般式



(式中の R_1, R_2, X および n は前記と同じ意味をもつ)

で表わされるケイ皮酸アミド誘導体を製造し、次いでこれを還元することによつて得ることもできる。

得られた化合物(IV)のカルボキシル基は常法に従い塩とすることができます。たとえば化合物(IV)のアルコール溶液にこれと当量の水酸化ナトリウムの水溶液を加え適当な時間加温することにより容易にナトリウム塩とすることができます。同じようにしてカリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩などの無機塩やモルホリン塩、



48	2	3'-メトキシ-4'-アリルオキシ	H	H	結合	-CH ₂ -				4	168-170	クロロホルム
49	1	4'-メトキシ	-	CH ₃	-				4	177-179	含水アルコール	
50	1	4'-メチル	-	-					4	178-181	"	
51	2	3',4'-メチレンジオキシ	-	H	-	-(CH ₂) ₂ -			2	183-186	"	
52	1	3'-クロル	-	-					3	130-131	"	
53	1	4'-メトキシ	-	CH ₃	-				3	161-162	"	
54	1	4'-クロル	-	-		-CH(CH ₃)-			4	173-175	"	
55	1	4'-ブロム	-	-		-(CH ₂) ₅ -			4	140-142	"	
56	2	3',4'-メチレンジオキサン	-	-		-CH(CH ₃)CH ₂ -	4	132-133	"			
57	1	4'-クロル	-	H	-	-C(CH ₃) ₂ -	4	272-273	"			
58	3	2',4',5'-トリメトキシ	-	CH ₃	-				4	175-176	"	
59	1	4'-メトキシ	-	H	-	-(CH ₂) ₂ -	2	223-224.5	"			

3

60	3	2',4',5'-トリメトキシ	H	H	結合	-O-CH(CH ₃)-				3	198-203	含水アルコール
61	1	4'-クロル	-	CH ₃	-	-(CH ₂) ₅ -				4	191-193	クロロホルム
62	1	4'-メタリルオキシ	-	H	-	-CH ₂ -				4	167-170	含水アルコール
63	1	4'-アリルオキシ	-	-		-O-CH ₂ -				4	224-226	"
64	2	3'-アリル-4'-メトキシ	-	-		4 213-216			39	1 4'-シクロヘキシル		
65	2	3'-メタリル-4'-メトキシ	-	-		4 197-201			40	2 3',4'-トリメチレン		
66	2	4'-アセトキシ-3'-メトキシ	-	-		4 157-160			41	2 3',4'-ジメトキシ		
67	2	4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ	-	-		3 95-97			42	1 4'-メチル		
68	1	4'-メトキシ	-	CH ₃	-	-CH(CH ₃)-	3	103-106		43	2 2',4'-ジメトキシ	
69	1	4'-メチル	H	-		-O-(CH ₂) ₅ -	4	173-176		44	1 4'-メチル	
70	2	3',4'-ジメトキシ	-	-		-O-(CH ₂) ₃ -	4	185-190		45	1 2'-フルオル	
										46	2 3'-メトキシ-4'-ヒドロキシ	
										47	3 2',4',5'-トリメトキシ	
												-CH(CH ₃)-

3

手続補正書

昭和50年 5月2日

特許庁長官 斎藤英雄殿
特許出願人

2月削除

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43675号

2. 発明の名称

新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 長野県松本市芳川区野溝105番地

氏名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

4. 代理人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階

(7182) 弁理士 阿形明
電話 (571) 9920番

5. 補正命令の日付

自発



0

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

願書の前記以外の発明者の欄

特許願(3)(特許法第38条ただし書)の規定による特許出願

昭和49年4月18日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

2. 発明者 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張田耕三郎(ほか7名)

3. 特許出願人 長野県松本市芳川区野溝105番地

キッセイ薬品工業株式会社
代表者 神沢邦雄

4. 代理人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
弁理士 阿形明
電話 (571) 9920番

5. 添付書類の目録

明細書	1通
図面	1通
願書副本	1通
委任状	1通
出願審査請求書	1通

8. 補正の内容

発明者中飯塚欣二および小林通洋の住所を錯誤により誤つて移転前の住所を記載いたしましたので、それぞれの住民票によりこれを証し、別紙訂正願書のとおり訂正いたしますので、お認め下さいますようお願ひいたします。

9. 添付書類の目録

(1) 住民票	2通
(2) 訂正願書	1通

昭和50年8月2日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43675号

2. 発明の名称

新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

3. 住居表示を変更した者

事件との関係 発明者

旧住居表示 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1

新住居表示 長野県松本市大字横田436番地の1

氏名 張田耕三郎

4. 手続をする者

事件との関係 特許出願人



住所 長野県松本市芳川区野原105番地

氏名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.